

# Lo studio ETNA-AF: dati basali della popolazione italiana e confronto con la popolazione europea nei pazienti affetti da fibrillazione atriale trattati con edoxaban

Letizia Riva<sup>1\*</sup>, Igor Diemberger<sup>2\*</sup>, Giuseppe Di Pasquale<sup>1</sup>, Emilio Attena<sup>3</sup>,  
Raffaele Sangiuolo<sup>4</sup>, Raffaele De Caterina<sup>5</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

<sup>2</sup>Istituto di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale, Università degli Studi, Bologna

<sup>3</sup>U.O.C. Cardiologia, Ospedale di Giugliano, Napoli

<sup>4</sup>U.O.C. Cardiologia, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli

<sup>5</sup>U.O.C. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale di Cisanello, Pisa

The introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) has been the main therapeutic revolution in the last 20 years. Four molecules have been approved for the thromboembolic prophylaxis in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). After the publication of phase 3 clinical trials, many studies evaluating DOAC safety and efficacy in daily clinical practice have been published. Edoxaban is the latest DOAC available on the market, based on the results of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. The phase 4 ETNA-AF (Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation) observational study was designed with the aim to confirm the results of the pivotal clinical trial in routine care in unselected patients with AF. This registry involved several sites and enrolled a large population in Europe and in Italy (13 980 and 3512 patients, respectively). The broad spectrum of patients will allow to have an overview of the characteristics of the AF population and to make a comparison with previous national registries and between different European realities.

**Key words.** Atrial fibrillation; Edoxaban; Real-world; Registry.

G Ital Cardiol 2019

## INTRODUZIONE

I dati di mondo reale sono fondamentali per completare le informazioni sull'efficacia e sicurezza dei farmaci, il cui impiego viene inizialmente testato in trial randomizzati controllati<sup>1</sup>. Gli studi randomizzati di fase 3, obbligatori per l'immissione in commercio dei farmaci, pur essendo rigorosi nella metodologia, sono gravati da alcuni bias di selezione e quindi non

rappresentativi della popolazione generale. Inoltre per un'insufficiente durata dello studio possono non valutare accuratamente l'impatto di un trattamento a lungo termine<sup>2</sup>.

I dati di "real-world", ricavati da database amministrativi, da studi prospettici non interventistici e da registri, si riferiscono invece a coorti di pazienti di grandi dimensioni seguiti per anni e con numerose comorbidità, e danno quindi informazioni anche su specifiche categorie di soggetti, quali ad esempio gli anziani, talvolta sottorappresentati negli studi randomizzati di fase 3.

A distanza di circa 10 anni dalla pubblicazione dei primi trial clinici randomizzati, che hanno testato l'impiego degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), inibitori della trombina o del fattore X attivato, per la prevenzione dell'ictus ischemico e delle embolie sistemiche in corso di fibrillazione atriale (FA) e per la prevenzione e trattamento del tromboembolismo venoso (TEV), sono disponibili in letteratura già numerosi dati di mondo reale, che confermano la non-inferiorità dei DOAC rispetto al warfarin per efficacia associata ad un'elevata sicurezza, per una significativa riduzione degli eventi emorragici che comportano, in particolare, delle emorragie intracraniche<sup>3,4</sup>. Sulla base di questi risultati i DOAC hanno rivoluzionato la terapia antitrombotica della FA e del TEV, situazioni in cui ad oggi vengono raccomandati come terapia anticoagulante orale (TAO) di prima scelta<sup>5,6</sup>.

Edoxaban, un inibitore diretto orale del fattore X attivato, altamente selettivo, in monosomministrazione giornaliera, è stato l'ultimo DOAC (dopo dabigatran, rivaroxaban ed apixaban) approvato dalla Food and Drug Administration e

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 20.08.2019; nuova stesura 01.10.2019; accettato 02.10.2019.

\*Questi autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del lavoro.

L.R. ha ricevuto onorari per relazioni a congressi e lavori scientifici da Bayer, Boehringer Ingelheim e Daiichi-Sankyo. I.D. ha ricevuto onorari per relazioni a congressi da Bayer, Boehringer Ingelheim e Daiichi-Sankyo. E.A. ha ricevuto onorari per relazioni a congressi da Bayer e Daiichi-Sankyo. R.S. ha ricevuto onorari per relazioni a congressi da Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim e Daiichi-Sankyo. R.D.C. è membro dello Steering Committee, Coordinatore Nazionale per l'Italia e co-autore degli studi APPRAISE-2, ARISTOTLE, AVERROES, ENGAGE AF-TIMI 38, RE-DUAL PCI, e ha ricevuto onorari e fondi per la ricerca da Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Merck, Novartis, Portola, Roche e Sanofi-Aventis. G.D.P. è membro dello Steering Committee dello studio RE-LY nel quale ha avuto il ruolo di Coordinatore Nazionale per l'Italia; è membro degli Advisory Board di dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban; ha ricevuto onorari per relazioni a convegni da Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo e Pfizer.

Per la corrispondenza:

**Dr.ssa Letizia Riva** U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Largo Bartolo Nigrisoli 2, 40133 Bologna  
e-mail: letizia.riva@ausl.bologna.it

dalla European Medicines Agency nel 2015 per la prevenzione dell'ictus ischemico e delle embolie sistemiche nei pazienti con FA, nonché per la prevenzione e il trattamento del TEV. La dose di edoxaban raccomandata è 60 mg/die, da ridurre a 30 mg/die nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15-50 mL/min e/o peso corporeo  $\leq 60$  kg e/o nei casi di uso concomitante di forti inibitori della P-glicoproteina, come ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo<sup>7</sup>.

Poiché edoxaban è entrato nel mercato circa 4 anni fa, i dati di impiego nel mondo reale pubblicati sono ancora limitati, anche se in aumento<sup>8</sup>. Alcuni registri europei, come il GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation)<sup>9</sup>, XANTUS (Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation)<sup>10</sup>, GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation)<sup>11</sup>, PREFER in AF (Prevention of Thromboembolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation)<sup>12</sup>, Danish Registry<sup>13</sup> hanno fornito informazioni sull'impiego dei DOAC e sul trattamento antitrombotico della FA con dabigatran, rivaroxaban ed apixaban.

Il registro ETNA (Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice), condotto in Europa, Asia Orientale, Brasile e Giappone, è uno studio prospettico multicentrico non interventistico (studio post-autorizzativo di sicurezza) sull'uso di edoxaban nel mondo reale, che solo in Europa ha coinvolto più di 15000 pazienti affetti da FA (ETNA-AF-Europe) e/o TEV (ETNA-VTE-Europe) con un follow-up rispettivamente fino a 4 anni e a 18 mesi, con l'obiettivo di verificare e dimostrare i risultati dei trial ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)<sup>14</sup> e Hokusai-VTE<sup>15</sup> nella pratica clinica quotidiana. Oltre ai dati su efficacia e sicurezza, il registro raccoglierà feedback sull'impiego di edoxaban e sull'utilizzo delle risorse nei sistemi sanitari dei paesi in cui il farmaco viene utilizzato. Verranno inoltre effettuate analisi di sottogruppi in popolazioni specifiche di pazienti, come soggetti con compromissione della funzionalità renale o epatica o anziani.

In questo lavoro vengono presentati e analizzati i dati della coorte italiana di pazienti affetti da FA al momento dell'arruolamento nel registro ETNA-AF-Europe. Le caratteristiche cliniche, i profili di rischio tromboembolico ed emorragico dei pazienti arruolati, nonché il trattamento anticoagulante prescritto, vengono confrontati con i dati dei pazienti italiani affetti da FA ricavati da altri registri nazionali e con i dati dei pazienti arruolati nel registro ETNA-AF nel resto dell'Europa.

## PRECEDENTI DATI SUL TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE IN ITALIA

Nel 2013 sono stati pubblicati i risultati dello studio osservazionale ATA-AF (AntiThrombotic Agents in Atrial Fibrillation), che aveva lo scopo di descrivere la pratica clinica routinaria in Italia nella gestione dei pazienti con FA, mediante la scelta di un campione rappresentativo di tutta la realtà italiana di 7148 soggetti afferiti a 164 Unità Operative di Cardiologia e 196 di Medicina Interna<sup>16</sup>. Tra i soggetti gestiti nei reparti di Cardiologia e di Medicina Interna sono emerse importanti differenze demografiche e cliniche e conseguentemente differenze nell'approccio terapeutico utilizzato. Nel complesso i pazienti arruolati avevano un'età mediana di 77 anni, per il 47%

erano femmine e avevano un indice di massa corporea  $>25$  kg/m<sup>2</sup> nel 61.9% dei casi. Le caratteristiche cliniche principali della popolazione arruolata sono riportate nella Tabella 1.

Nonostante l'età mediana di 77 anni, la TAO con antagonisti della vitamina K (AVK) era stata prescritta soltanto nel 46% dei pazienti delle Medicine Interne e nel 64% dei pazienti delle Cardiologie e senza correlazione con il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. La prescrizione della TAO era stata influenzata maggiormente dall'età, dal tipo di FA e dalla strategia terapeutica adottata, rispettivamente di controllo della frequenza di risposta ventricolare e di controllo del ritmo cardiaco. In questa "fotografia" dei pazienti con FA della realtà italiana non sono presenti dati rispetto all'impiego dei DOAC per la prevenzione del rischio tromboembolico.

Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati del registro europeo PREFER in AF, che aveva lo scopo di valutare la realtà prescrittiva della TAO nei pazienti affetti da FA, l'aderenza alle linee guida, le caratteristiche cliniche di questi pazienti e la loro qualità di vita e il grado di soddisfazione al trattamento anticoagulante<sup>12</sup>. Questo registro si è differenziato da quelli precedenti in quanto, seppure sponsorizzato dall'Industria, ha permesso il confronto dei dati della popolazione italiana con quelli delle popolazioni degli altri paesi europei partecipanti sulle caratteristiche cliniche e la gestione della FA. Inoltre si è differenziato perché ha fornito dati sulla qualità di vita e il grado di soddisfazione dei pazienti rispetto al trattamento anticoagulante, che sono elementi predittivi dell'aderenza terapeutica. Infine, diversamente dagli altri registri, prevedendo una visita di follow-up ad 1 anno dall'arruolamento, ha permesso l'analisi dell'evoluzione delle variabili considerate. I pazienti italiani arruolati nel 90% dei casi erano afferiti agli ambulatori di Cardiologia (solo in una minoranza di casi ai Centri TAO) dei 98 centri reclutatori con una storia di FA documentata all'ECG o, nei pazienti portatori di pacemaker/

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche della popolazione affetta da fibrillazione atriale arruolata nello studio ATA-AF<sup>16</sup>.

N. pazienti	7148
Iperensione arteriosa	75.2%
Diabete mellito	24.3%
Dislipidemia	28.9%
Valvulopatia	33.1%
Scompenso cardiaco e/o disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FEVS <40%)	27.7%
Coronaropatia	19.9%
Precedente ictus/TIA/embolia periferica	16.6%
Precedente embolia polmonare	1.7%
Arteriopatia periferica	10.9%
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	20.8%
Precedente sanguinamento	5.4%
Deficit cognitivo e/o demenza	11.3%
Insufficienza renale con creatinina >1.5 mg/dl (n=5688)	15.5%

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; TIA, attacco ischemico transitorio.

defibrillatore, rilevata ai periodici controlli del dispositivo nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. Non erano stati applicati criteri di esclusione per evitare bias di selezione nell'arruolamento e per costituire una coorte di pazienti quanto più simile possibile a quella del mondo reale. In Italia sono stati arruolati 1888 pazienti di età media  $70.9 \pm 11.1$  anni (vs età media  $71.5 \pm 11$  anni della popolazione europea arruolata), di sesso femminile nel 43% dei casi e con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score medio pari a 3.3, le cui caratteristiche cliniche sono elencate nella Tabella 2.

Dal registro PREFER in AF è emerso che l'Italia è il paese europeo con la minore percentuale di pazienti con FA trattati con anticoagulanti (71.6% vs totale europeo 78.3%). Al momento di questa analisi l'uso dei DOAC era ancora minimo ed era rilevante la quota di pazienti trattata con la terapia antiaggregante (27%). Il 76.1% dei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  e il 58.2% dei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score = 1 risultava comunque trattato con farmaci anticoagulanti orali, ma con difficoltà nella gestione della TAO e un grado non trascurabile di insoddisfazione rispetto al trattamento.

Complessivamente nella realtà italiana i pazienti affetti da FA sono soggetti anziani con profilo di rischio tromboembolico medio/alto e con numerose comorbidità, trattati in almeno i due terzi dei casi con farmaci anticoagulanti.

Dati più recenti sono stati raccolti nel registro PREFER in AF Prolongation, sponsorizzato dall'Industria, che ha arruolato 4155 pazienti in Europa, di cui 604 in 48 centri italiani, nel periodo compreso tra giugno 2014 e aprile 2015, con un follow-up ad 1 anno dall'arruolamento (M. Di Biase, dati non pubblicati). Sono stati inclusi nel registro sia pazienti già arruolati nel precedente registro PREFER in AF sia pazienti estranei al registro, ma in trattamento con i DOAC presenti al momento in commercio (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) con lo scopo di valutarne l'utilizzo a lungo termine nella vita reale. Rispetto ai pazienti arruolati nel PREFER in AF, nel registro PREFER in AF Prolongation i pazienti presentavano un'età leggermente superiore con una media di 74 anni: il 51% aveva un'età  $>75$  anni. Anche le comorbidità, riportate nella Tabella 3, erano più frequentemente rappresentate.

Questo dato potrebbe essere interpretato quale risultato di una maggiore sicurezza da parte dei medici nella prescrizione dei DOAC anche in pazienti ad elevato rischio o dell'adeguamento dei clinici ai requisiti del piano terapeutico per la prescrizione di questi farmaci.

Nel 2019 infine è stato pubblicato lo studio BLITZ-AF, studio osservazionale multicentrico condotto in 154 Cardiologie italiane, che ha analizzato una coorte di 6257 pazienti affetti da FA o flutter atriale, giunti in Pronto Soccorso e seguiti per 12 settimane. Di questi, 4126, di cui 1674 femmine, sono stati ricoverati nei reparti di Cardiologia. L'età media era 74 anni e il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score era  $\geq 2$  nell'87.4% dei casi<sup>17</sup>. Le principali caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati sono riportate nella Tabella 4. Il tasso della mortalità intraospedaliera è stato dell'1.2%. Alla dimissione nel 42.6% dei pazienti era stata prescritta la TAO con AVK e nel 39.5% erano stati prescritti i DOAC. In una minoranza di casi (13.6%) era invece stata prescritta un'altra terapia antitrombotica e soltanto il 4.2% dei pazienti non aveva ricevuto una terapia antitrombotica. Complessivamente è stato osservato un incremento dell'uso della TAO, legato ad un aumento dell'impiego dei DOAC, che è risultato percentualmente simile a quello degli AVK.

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche della popolazione italiana affetta da fibrillazione atriale arruolata nel registro PREFER in AF<sup>12</sup>.

N. pazienti	1888
Iperensione arteriosa	75.4%
Diabete mellito	19.8%
Dislipidemia	38.7%
Scompenso cardiaco	19.4%
Coronaropatia	20.6%
Precedente ictus/TIA/embolia periferica	12.4%
Arteriopatia periferica	3.4%
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	14.6%
Precedente sanguinamento	7.5%
Insufficienza renale con GFR $\leq 59$ ml/min	10.3%

GFR, velocità di filtrazione glomerulare; TIA, attacco ischemico transitorio.

**Tabella 3.** Caratteristiche cliniche della popolazione italiana affetta da fibrillazione atriale arruolata nel registro PREFER in AF Prolongation (M. Di Biase, dati non pubblicati).

N. pazienti	604
Iperensione arteriosa	83.0%
Diabete mellito	23.7%
Dislipidemia	39.8%
Scompenso cardiaco	19.9%
Infarto miocardico	42.7%
Precedente ictus ischemico	10.6%
Arteriopatia periferica	2.4%
Insufficienza renale cronica	15.4%

**Tabella 4.** Caratteristiche cliniche della popolazione affetta da fibrillazione atriale o flutter atriale arruolata nello studio BLITZ-AF<sup>17</sup>.

N. pazienti	4126
Iperensione arteriosa	77.2%
Diabete mellito	23.7%
Scompenso cardiaco	43.2%
Coronaropatia	25.3%
Precedente ictus/TIA/embolia periferica	9.9%
Arteriopatia periferica	14.2%
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	18.6%
Precedente sanguinamento maggiore	3.0%
Insufficienza renale	23.5%

TIA, attacco ischemico transitorio.

## ETNA-AF-EUROPE: MATERIALI E METODI

L'arruolamento di pazienti affetti da FA in trattamento con edoxaban nel registro ETNA-AF-Europe si è concluso nel mese di febbraio del 2018.

Sono stati arruolati 13 980 pazienti in 852 centri distribuiti in 10 paesi europei (Austria, Belgio, Germania, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Svizzera e Regno Unito), inclusi nello studio solo dopo che era già stata presa la decisione clinica di prescrivere edoxaban, senza alcuna influenza sul comportamento prescrittivo, previo consenso informato per la partecipazione allo studio e in assenza di partecipazione contemporanea ad altro studio interventistico.

I pazienti provenivano da dipartimenti di cure primarie e secondarie e sono stati arruolati per il 40% da cardiologi, per un altro 40% da medici di medicina generale e per il restante 20% da specialisti in Medicina Interna o Neurologia. I pazienti arruolati saranno seguiti per 4 anni e, in caso di sospensione del trattamento con edoxaban, per almeno 2 anni. Verranno effettuate, dopo la visita di arruolamento (al basale), 4 visite di follow-up annuali, rispettivamente a 12, 24, 36 e 48 mesi dall'arruolamento (in tutti i casi  $\pm 2$  mesi), in cui verranno registrati i cambiamenti nella terapia e lo stato di malattia, e in ultimo una valutazione finale dello stato del paziente.

L'obiettivo principale di questo studio è l'acquisizione di dati di sicurezza di edoxaban nel mondo reale mediante la valutazione degli eventi emorragici, in particolare dell'emorragia intracranica, di eventuali eventi avversi epatici correlati al farmaco e della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause nei pazienti con FA trattati con edoxaban per un periodo di 4 anni.

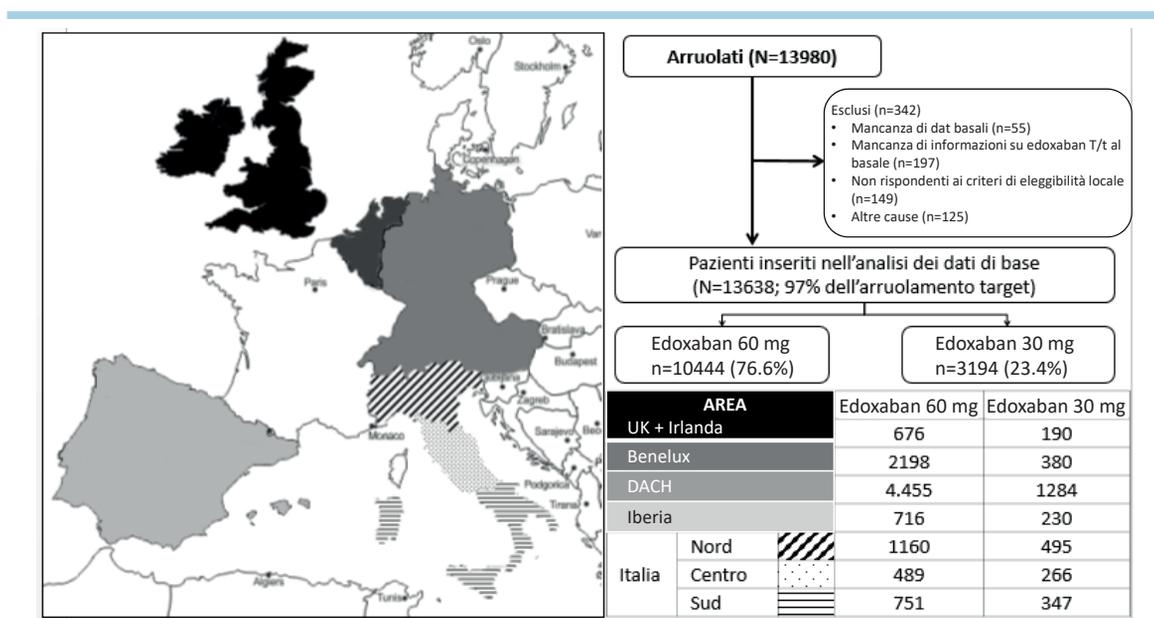
L'endpoint primario di sicurezza è definito come eventi emorragici maggiori, quali emorragia intracranica, eventi emorragici non maggiori clinicamente rilevanti, sanguinamento minore ed eventi cardiovascolari, che comportano ospedalizzazione. L'endpoint secondario di efficacia è la valutazione di edoxaban su:

- ictus ischemico ed emorragico,
- eventi embolici sistemici,
- attacco ischemico transitorio (TIA),
- eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE),
- TEV,
- sindrome coronarica acuta,
- ospedalizzazioni per cause cardiovascolari.

Tutti gli eventi sono giudicati da un comitato di aggiudicazione indipendente<sup>18</sup>. Infine vengono valutate l'esposizione alla terapia con edoxaban, l'aderenza al trattamento e la percentuale di interruzione definitiva di edoxaban unitamente ai motivi dell'interruzione.

## ETNA-AF-ITALIA: RISULTATI DELLA FASE DI ARRUOLAMENTO

Tra novembre 2016 e febbraio 2018 nel registro ETNA-AF-Europe sono stati arruolati 13 980 pazienti e, di questi, 13 638 pazienti sono stati valutati nell'analisi demografica e clinica al basale. I centri italiani hanno contribuito all'arruolamento con 3509 pazienti (25.7% della coorte europea; Figura 1), costituendo il secondo sottogruppo più ampio di pazienti arruolati all'interno della popolazione europea. I dati demografici e le caratteristiche cliniche al basale della coorte italiana e di quella europea (da cui sono stati esclusi i pazienti arruolati nella coorte italiana), sono riportati nella Tabella 5. L'età media dei pazienti arruolati è  $75.0 \pm 9.4$  anni con una significativa prevalenza di grandi anziani (14.0% con età  $\geq 85$  anni) anche in confronto al dato della restante popolazione europea (9.4% con età  $\geq 85$  anni). La distribuzione tra i due sessi è equilibrata con una lieve prevalenza maschile (53.6%). I pazienti arruolati hanno FA parossistica nel 46.8%, FA persistente nel 25.2% e FA permanente nel 25.0% dei casi e per il 55.1% sono sintomatici. Il  $CHA_2DS_2-VASc$  medio di questi soggetti è  $3.2 \pm 1.4$ , mentre il rischio emorragico espresso dall'HAS-BLED appare più



**Figura 1.** Popolazione arruolata nel contesto europeo nel registro multicentrico ETNA-AF in base alle diverse aree geografiche e all'utilizzo dei diversi dosaggi di edoxaban.

**Tabella 5.** Dati basali della coorte italiana dei pazienti arruolati nello studio ETNA-AF.

	Europa (Italia esclusa)	Italia
N. pazienti	10 129 (74.3%)	3509 (25.7%)
Sesso maschile	57.7%	53.6%
Età (anni)	73.1 ± 9.5	75.0 ± 9.4
Sottogruppi per età (anni)		
<65	16.5%	12.1%
65-74	34.7%	30.9%
75-84	39.4%	43.0%
≥85	9.4%	14.0%
Peso, kg	82.7 ± 17.7	76.2 ± 15.3
<60 kg	8.6%	15.3%
BMI( kg/m <sup>2</sup> )	28.5 ± 5.3	27.1 ± 4.7
PAS (mmHg)	134.4 ± 18.6	130.6 ± 16.0
PAD (mmHg)	78.9 ± 11.4	76.8 ± 9.3
Fumatore	6.6%	5.5%
GFR (ml/min)	69.9 ± 23.8	68.3 ± 25.2
Sottogruppi per GFR (ml/min)		
<15	0.7%	0.3%
15-30	1.9%	1.8%
30-50	15.8%	23.3%
50-80	49.3%	45.5%
>80	32.3%	29.1%
GFR* (ml/min)	76.6 ± 31.6	68.9 ± 27.0
Sottogruppi per GFR (ml/min)		
<15	0.0%	0.1%
15-30	2.4%	2.7%
30-50	16.6%	23.1%
50-80	41.7%	45.1%
>80	39.2%	29.0%
CHADS <sub>2</sub>	1.7 ± 1.1	1.8 ± 1.0
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	3.0 ± 1.4	3.2 ± 1.4
HAS-BLED	2.5 ± 1.1	2.7 ± 1.1
Paziente fragile**		
Sì	7.5%	19.6%
No	84.7%	76.9%
Non riportato	7.8%	3.6%
Anamnesi di patologie CV		
Ipertensione	75.5%	80.8%
Scopenso cardiaco congestizio	4.8%	8.5%
Infarto miocardico	3.9%	5.2%
Angina pectoris	1.5%	1.3%
Patologia valvolare	17.1%	19.5%
Vasculopatia periferica	3.7%	2.3%
Diabete mellito	23.1%	18.4%
Anamnesi di ictus ed emorragia intracranica		
Ictus ischemico	6.2%	5.1%
Ictus, non noto	0.7%	0.3%
TIA	3.5%	3.0%
Emorragia intracranica	0.5%	0.3%

(continua)

Tabella 5. (segue)

	Europa (Italia esclusa)	Italia
Anamnesi di sanguinamento		
Qualsiasi	3.1%	3.2%
GI (maggiore + NMCR)	0.9%	1.0%
Maggiore	1.0%	1.0%
NMCR	1.1%	1.3%
Minore	0.8%	0.8%
Nefropatia (dialisi inclusa)	21.9%	41.8%
Tipo di FA		
Parossistica	55.9%	46.8%
Persistente	24.1%	25.2%
Persistente di lunga durata	2.3%	2.9%
Permanente	17.8%	25.0%
Mesi dalla diagnosi di FA	27.1 ± 46.9	20.8 ± 46.6
Terapia precedente		
AVK	17.1%	22.3%
DOAC (altro)	10.4%	6.5%
Eparina/fondaparinux	8.8%	15.8%
Antiarritmici	50.7%	51.4%
Antiaggreganti	21.2%	25.9%

AVK, antagonisti della vitamina K; BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolare; DOAC, anticoagulanti orali diretti; FA, fibrillazione atriale; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; GI, gastrointestinale; NMCR, non maggiori ma clinicamente rilevanti; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

\*Ricalcolata con formula di Cockcroft-Gault.

\*\*Il paziente era definito fragile a discrezione dell'investigatore, non in base a scale o caratteristiche predeterminate.

contenuto (2.7±1.1). Come già documentato in altre coorti di pazienti affetti da FA, vi è un'elevata prevalenza di insufficienza renale con una velocità di filtrazione glomerulare media (GFR) pari a 68.3±25.2 ml/min e inoltre un quarto dei pazienti ha una GFR <50 ml/min. Questo dato della coorte italiana si discosta leggermente da quello della coorte europea (GFR media 69.9±23.8 ml/min con circa il 18% di soggetti con GFR <50 ml/min) e nella popolazione italiana viene riportata una prevalenza elevatissima di nefropatia (41.8%), quasi doppia rispetto a quella della restante popolazione europea (21.9%). Al contrario, la prevalenza di diabete mellito è superiore nella restante popolazione europea (23.0 vs 18.4%). L'ipertensione arteriosa è la comorbilità cardiovascolare più comune (80.8%), seguita da patologia valvolare (19.5%) e da scompenso cardiaco congestizio (8.5%). Per quanto riguarda l'anamnesi di eventi cardiovascolari la prevalenza di precedente infarto miocardico risulta 5.2 vs 3.9% di quella della popolazione europea, mentre la prevalenza di ictus ischemico risulta 5.1 vs 6.2% di quella della popolazione europea. Per quanto attiene agli eventi emorragici in anamnesi la prevalenza è simile tra il gruppo italiano e quello europeo (3.2 vs 3.1%) e lo è anche per le emorragie intracraniche e i sanguinamenti gastroenterici. Complessivamente, la percentuale di pazienti ad alto rischio è superiore nella popolazione italiana rispetto alla restante popolazione europea indipendentemente dalla categorizzazione mediante il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (Figura 2).

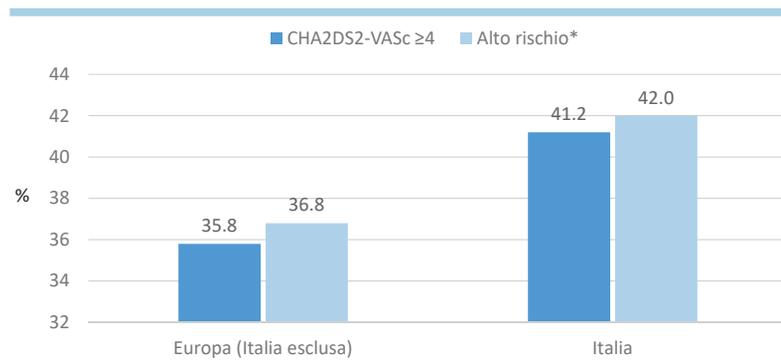
Se si considera la terapia anticoagulante precedente, sia nella coorte italiana che nella restante popolazione europea, si è assistito allo "switch" tra TAO ed edoxaban, più frequentemente tra dicumarolici ed edoxaban in Italia e tra altri DOAC ed edoxaban nel resto dell'Europa. In Italia alcuni "switch" ad

edoxaban sono stati effettuati anche dalla terapia eparinica e dalla terapia antiaggregante.

Infine, focalizzandosi sulla coorte italiana in merito al dosaggio di edoxaban prescritto, il 31.6% risulta in trattamento con il dosaggio ridotto (30 mg/die) a fronte del 23.3% dell'intera popolazione analizzata (Figura 1) e non sorprende che la popolazione italiana al basale avesse una funzione renale più compromessa (GFR media 68.9±27.0 ml/min) (Tabella 6). Il profilo di rischio della popolazione in trattamento con edoxaban 30 mg/die è infatti più complesso come documentato da un'età più avanzata (80.6 vs 72.4 anni), da un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc medio maggiore (3.8±1.2 vs 2.9±1.3) e dalla prevalenza di comorbilità come lo scompenso cardiaco, la patologia valvolare, la vasculopatia periferica e il diabete mellito. In termini di precedenti eventi cardiovascolari vi è un'anamnesi di ictus/TIA quasi doppia associata anche ad un rischio emorragico raddoppiato, come documentato da tutti i fattori analizzati: emorragie totali, maggiori ed intracraniche (Tabella 6). Sia in Italia che nel resto d'Europa l'insufficienza renale (intesa come GFR ≤50 ml/min) è stata la principale caratteristica per cui è stato prescritto il dosaggio ridotto.

## DISCUSSIONE

La coorte italiana rappresenta oltre un quarto dell'intera popolazione dei pazienti in trattamento con edoxaban per FA arruolati nel registro ETNA-AF-Europe (Figura 1). Questa coorte di pazienti è rappresentativa della realtà del nostro Paese, in considerazione del fatto che le caratteristiche cliniche al basale dei pazienti arruolati coincidono con quelle dei sog-



**Figura 2.** Percentuale di pazienti ad alto rischio nella coorte italiana e nella restante coorte europea secondo due diverse definizioni.

\*CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥4, oppure pregresso ictus, oppure precedente sanguinamento maggiore o intracranico.

getti affetti da FA analizzati in altri registri precedentemente pubblicati (Tabelle 1-5). Negli studi ATA-AF<sup>16</sup>, BLITZ-AF<sup>17</sup> e PREFER in AF<sup>12</sup> i pazienti con FA hanno un'età media >70 anni e sono femmine nel 40-50% dei casi, come si è verificato nel registro ETNA-AF. La prevalenza di ipertensione arteriosa e di diabete mellito è sostanzialmente sovrapponibile. I pazienti italiani del registro ETNA-AF in anamnesi sembrano invece avere meno frequentemente una coronaropatia (infarto miocardico ed angina pectoris sono riportati in circa il 6.5% dei casi, mentre una coronaropatia genericamente intesa in circa il 20% dei casi nei precedenti registri) e lo scompenso cardiaco (congestizio nell'8.5% dei casi del registro con edoxaban vs scompenso cardiaco genericamente inteso nel 20-25% dei casi precedentemente analizzati). Questa differenza potrebbe essere ascrivibile all'arruolamento di pazienti più frequentemente ambulatoriali nel registro ETNA-AF e quindi leggermente meno compromessi dei soggetti degenti, arruolati per esempio nello studio ATA-AF. Anche le percentuali di precedente ictus/TIA sono inferiori: circa 8.5% nel registro ETNA-AF vs 12-16% negli altri studi esaminati. Per quanto riguarda la concomitanza di insufficienza renale, seppure categorizzata diversamente nei vari registri, nello studio ATA-AF è riportata nel 15.5% dei soggetti, nello studio BLITZ-AF nel 23.5% dei soggetti, nel PREFER in AF nel 10.3% dei soggetti e infine nell'ETNA-AF nel 23.3% dei casi. In merito al profilo di rischio di sanguinamento, pregressi eventi emorragici, non ulteriormente specificati, erano riportati nel 5.4% dei casi nel registro ATA-AF, nel 7.5% dei casi nel PREFER in AF e nel 3.2% nell'ETNA-AF.

Da questi confronti si evince che nello studio ETNA-AF l'Italia ha arruolato un'ampia casistica di pazienti affetti da FA veramente rappresentativa della popolazione del nostro Paese. Si tratta di una popolazione anziana e con numerose comorbidità, come si evince dai profili di rischio tromboembolico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score medio 3.2) ed emorragico (HAS-BLED medio 2.7), in cui i DOAC rappresentano il trattamento anticoagulante di prima scelta. Non stupisce che i pazienti in terapia con DOAC (rivaroxaban 32.0%, dabigatran 39.6%, apixaban 22.7%), arruolati in precedenza nel registro PREFER in AF Prolongation, fossero anziani ed avessero in anamnesi un'alta percentuale di insufficienza renale cronica, pregresso ictus ischemico, ipertensione arteriosa<sup>19</sup>. L'amplificazione della sicurezza dimostrata da edoxaban nel soggetto anziano<sup>20</sup>

rende ragione della scelta di questo farmaco in numerosi pazienti affetti da FA, arruolati nello studio ETNA-AF a prescrizione avvenuta del farmaco. La sinossi del registro prevedeva, infatti, che venissero arruolati pazienti con FA già in trattamento con edoxaban secondo scheda tecnica, senza alcuna influenza sul comportamento prescrittivo, poiché potevano essere inclusi nello studio solo dopo che fosse stata presa la decisione clinica di prescrivere edoxaban<sup>18</sup>. L'età avanzata costituisce un fattore di rischio indipendente per eventi avversi, con un tasso di ictus ed embolia sistemica raddoppiato, un tasso di eventi emorragici triplicato e di emorragia intracranica quadruplicato<sup>20</sup>. Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48, a fronte di un'efficacia sovrapponibile a quella di un trattamento con warfarin di buona qualità (mediana del tempo in range terapeutico 69.6% nei soggetti >75 anni), gli eventi emorragici con edoxaban sono risultati significativamente ridotti, con 82 sanguinamenti maggiori in meno e 73 emorragie intracraniche in meno su 10000 pazienti/anno trattati<sup>19</sup>. Nell'analisi dei grandi anziani (rispettivamente 3591 pazienti di età ≥80 anni e 899 pazienti di età ≥85 anni, con GFR <50 ml/min in oltre la metà dei casi) edoxaban si è dimostrato in grado di mantenere l'efficacia in associazione ad una sicurezza ancora maggiore, con un'ulteriore riduzione dei sanguinamenti maggiori (≥80 anni: 4.6% con edoxaban vs 6.2% con warfarin; ≥85 anni: 5.0% con edoxaban vs 8.8% con warfarin).

La coorte italiana dello studio ETNA-AF può essere poi confrontata con quella dei restanti paesi europei, che hanno preso parte al registro (Figura 1). Come emerge dai dati presentati in Tabella 5, la popolazione italiana con FA presenta un profilo di rischio più elevato. In particolare vi è un'età più avanzata con una prevalenza di circa il 14% di età ≥85 anni. Tale dato è estremamente interessante perché, se da un lato sottolinea uno dei benefici portati dall'introduzione dei DOAC nella pratica clinica attuale, ovvero l'estensione della TAO ai pazienti anziani che in epoca dei farmaci dicumarolici erano spesso non trattati o trattati con antiaggreganti<sup>21,22</sup>, dall'altro permetterà di evidenziare la sicurezza della terapia con edoxaban anche in questa fascia di pazienti (pazienti di età ≥85 anni, che nella coorte italiana rappresentano oltre il 30% del gruppo in trattamento con edoxaban 30 mg/die).

L'età non rappresenta l'unica differenza con la restante popolazione europea. Come riportato in Tabella 5 vi è una maggiore prevalenza di comorbidità (soprattutto scompenso cardiaco

**Tabella 6.** Dati basali della coorte italiana di pazienti arruolati nello studio ETNA-AF in base al dosaggio di edoxaban prescritto.

	Edoxaban	
	60 mg	30 mg
N. pazienti	2399 (68.4%)	1110 (31.6%)
Sesso maschile	59.5%	40.7%
Età (anni)	72.4 ± 9.1	80.6 ± 7.5
Sottogruppi per età (anni)		
<65	16.5%	2.5%
65-74	37.9%	15.7%
75-84	39.6%	50.5%
≥85	6.0%	31.3%
Peso (kg)	79.8 ± 14.4	68.3 ± 14.0
<60 kg	6.0%	35.6%
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 ± 4.5	25.3 ± 4.5
PAS (mmHg)	131.0 ± 15.6	129.7 ± 16.7
PAD (mmHg)	77.6 ± 9.2	75.1 ± 9.5
Fumatore	6.3%	3.7%
GFR (ml/min)	77.1 ± 22.9	49.5 ± 18.7
Sottogruppi per GFR (ml/min)		
<15	0.3%	0.2%
15-30	0.1%	5.3%
30-50	5.5%	61.9%
50-80	54.7%	25.5%
>80	39.3%	7.1%
GFR* (ml/min)	78.5 ± 25.1	48.2 ± 18.1
Sottogruppi per GFR (ml/min)		
<15	0.1%	0.1%
15-30	0.3%	7.7%
30-50	6.3%	59.4%
50-80	53.3%	27.4%
>80	39.9%	5.4%
CHADS <sub>2</sub>	1.6 ± 1.0	2.1 ± 1.0
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	2.9 ± 1.3	3.8 ± 1.2
HAS-BLED	2.6 ± 1.1	3.0 ± 1.1
Paziente fragile**		
Si	11.3%	37.6%
No	85.6%	58.0%
Non riportato	3.2%	4.4%
Anamnesi di patologie CV		
Ipertensione	81.1%	80.1%
Scompenso cardiaco congestizio	6.8%	12.3%
Infarto miocardico	4.5%	6.9%
Angina pectoris	1.0%	1.8%
Patologia valvolare	17.4%	23.9%
Vasculopatia periferica	1.6%	3.9%
Diabete mellito	17.3%	20.7%
Anamnesi di ictus ed emorragia intracranica		
Ictus ischemico	4.5%	6.5%
Ictus, non noto	0.2%	0.5%
TIA	2.4%	4.3%
Emorragia intracranica	0.3%	0.5%

(continua)

Tabella 6. (segue)

	Edoxaban	
	60 mg	30 mg
Anamnesi di sanguinamento		
Qualsiasi	2.5%	4.7%
GI (maggiore + NMCR)	0.7%	1.7%
Maggiore	0.8%	1.5%
NMCR	1.1%	1.6%
Minore	0.3%	1.7%
Nefropatia (dialisi inclusa)	33.6%	59.7%
Tipo di FA		
Parossistica	47.6%	45.0%
Persistente	27.3%	20.8%
Persistente di lunga durata	3.0%	2.7%
Permanente	22.1%	31.5%
Mesi dalla diagnosi di FA	21.2 ± 49.1	19.6 ± 40.6
Terapia precedente		
AVK	22.7%	21.3%
DOAC (altro)	5.3%	9.0%
Eparina/fondaparinux	15.8%	15.8%
Antiarritmici	50.9%	52.8%
Antiaggreganti	24.1%	29.6%

AVK, antagonisti della vitamina K; BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolare; DOAC, anticoagulanti orali diretti; FA, fibrillazione atriale; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; GI, gastrointestinale; NMCR, non maggiori ma clinicamente rilevanti; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

\*Ricalcolata con formula di Cockcroft-Gault.

\*\*Il paziente era definito fragile a discrezione dell'investigatore, non in base a scale o caratteristiche predeterminate.

co e insufficienza renale) che, come è noto, rappresentano due determinanti della prognosi e delle difficoltà di gestione di questi pazienti<sup>23-25</sup>. Inoltre vi è una maggiore prevalenza di pazienti ad alto rischio (Figura 2). In generale quindi, i pazienti della coorte italiana appaiono a più alto rischio di quella europea.

Due fattori però emergono sopra a tutti in termini di diversa distribuzione: la prevalenza di nefropatia e di fragilità. Nei pazienti con FA la presenza di insufficienza renale è un problema molto dibattuto per il potenziale ruolo in vari scenari: il paziente con GFR ridotta ha maggiore mortalità a medio-lungo termine, minore efficacia e maggiori rischi di cardioversione elettrica e ablazione transcateretere e maggiori complicanze legate alla TAO<sup>26</sup>. È uso comune fare coincidere la presenza di patologia renale con una GFR ridotta, ma occorre tenere presente che vi sono nefropatie il cui impatto sulla prognosi e gestione del paziente vanno al di là di tale parametro<sup>24,26</sup>. Da questo emerge una sproporzione fra la prevalenza di GFR ≤50 ml/min (25.4% nella coorte italiana e 18.5% in quella della restante popolazione europea) e di nefropatia (41.9 vs 21.5%). Accanto a questa problematica è presente quella del paziente fragile. Il concetto di fragilità è noto a tutte le figure sanitarie, ma diversamente inteso e compreso dai diversi specialisti<sup>27,28</sup>. Il paziente fragile viene dipinto come affetto da varie comorbilità oppure in polifarmacoterapia, ma anche ad aumentato rischio di caduta o con scarso supporto sociale e/o indipendenza nelle attività quotidiane. Studi precedenti hanno dimostrato che, specie nel paziente con FA, il concetto di fragilità è difficilmente descrivibile con le scale convenzionali e differisce molto sulla base del clinico che valuta il paziente. È quindi interessante notare che la prevalenza della fragilità appare significativamente più elevata nella coorte italiana ri-

spetto alla restante popolazione europea (19.6 vs 7.4%) così come è successo per la nefropatia. Anche in questo caso le analisi successive potranno evidenziare quali fattori caratterizzino meglio questa fragilità (la cui valutazione nel registro ETNA-AF è lasciata volutamente al giudizio dell'investigatore) e come questa impatti sugli outcome dei pazienti.

Un ultimo punto interessante che emerge dal confronto fra la coorte italiana e la popolazione europea è la diversa prevalenza di terapia anticoagulante e antiaggregante prima dell'introduzione di edoxaban nei pazienti arruolati. Chiaramente la diversa regolamentazione, *in primis* le caratteristiche del piano terapeutico utilizzato in Italia, possono giustificare la maggiore prevalenza di pazienti in precedente terapia dicumarolica e con eparina. Per lo stesso motivo non sorprende che in Europa vi sia stata una prevalenza circa doppia dello "shift" da altri DOAC ad edoxaban (9.5 vs 5.4%), data la tardiva introduzione di tali farmaci nel nostro Paese.

## CONCLUSIONI

Il Registro ETNA-AF in Italia dimostra che, nella pratica clinica, edoxaban è utilizzato prevalentemente nei pazienti anziani, con un'età media della popolazione arruolata di 75 anni e una significativa prevalenza di grandi anziani (14% con età ≥85 anni). La maggior parte dei pazienti era naïve a trattamenti anticoagulanti, e gli "switch" sono stati effettuati più frequentemente da AVK piuttosto che da altri DOAC. In Italia, rispetto al resto della popolazione europea, i pazienti hanno un'età media più avanzata, presentano più comorbilità e sono stati definiti più frequentemente fragili; questo potrebbe aver com-

portato un maggior utilizzo del dosaggio ridotto di edoxaban (31 vs 23%). Il profilo di rischio della popolazione italiana in trattamento con edoxaban 30 mg/die è più complesso come documentato da funzione renale più compromessa, età più avanzata, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score medio maggiore e prevalenza di comorbidità come lo scompenso cardiaco, la patologia valvolare, la vasculopatia periferica e il diabete mellito. Tali dati confermano che i nuovi anticoagulanti orali, ed in particolare edoxaban, sono considerati sicuri anche nella popolazione più fragile e soprattutto anziana, permettendo un ampliamento dell'utilizzo della terapia anticoagulante. Sono attesi i risultati del follow-up a lungo termine per confermare i benefici di tale scelta terapeutica già dimostrati negli studi registrativi.

## RIASSUNTO

L'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) è stata la principale rivoluzione terapeutica degli ultimi 20 anni. Per la

profilassi del rischio tromboembolico dei pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) non valvolare sono state approvate quattro molecole. Dopo la pubblicazione dei risultati dei trial clinici randomizzati di fase 3 sono stati pubblicati vari studi osservazionali sulla sicurezza e sull'efficacia dei DOAC nella pratica clinica quotidiana. Edoxaban è stato l'ultimo DOAC ad entrare in commercio sulla base dei risultati dello studio ENGAGE AF-TIMI 48. Lo studio di fase 4 ETNA-AF (Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation) è stato progettato con l'obiettivo di confermare i risultati del trial clinico randomizzato in pazienti del mondo reale non selezionati con FA. Il registro ha coinvolto diversi centri e complessivamente ha arruolato 13 980 pazienti in Europa e 3 512 pazienti in Italia. L'ampio spettro di pazienti arruolati consentirà di avere una visione d'insieme delle caratteristiche della popolazione affetta da FA e di fare un confronto con i dati provenienti da altri registri nazionali e da altre realtà europee.

**Parole chiave.** Edoxaban; Fibrillazione atriale; Mondo reale; Registro.

## BIBLIOGRAFIA

- Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torp-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? *Eur Heart J Suppl* 2015;17(Suppl D):D2-D8.
- Annemans L, Aristides M, Kubin M. Real-life data: a growing need. ISPOR. Available at: <https://www.ispor.org/news/articles/oct07/rld.asp> [accessed February 8, 2018].
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
- Riva L, Di Pasquale G. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: efficacy and safety data from the real world. *G Ital Cardiol* 2017;18:188-98.
- Di Pasquale G, Proto C, Riva L. Fibrillazione atriale e nuovi anticoagulanti: rivoluzione terapeutica? *G Ital Cardiol* 2013;14(3 Suppl 1):69S-75S.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
- European Medicines Agency. Lixiana: summary of product characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf) [accessed October 1, 2019].
- Pottegard A, Grove EL, Hellfritzsch M. Use of direct oral anticoagulants in the first year after market entry of edoxaban: a Danish nationwide drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:174-81.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al.; GLORIA-AF Investigators. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF registry phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:777-85.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-53.
- Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al.; GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:307-14.
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6-14.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
- Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al.; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
- Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al.; ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in Cardiology and Internal Medicine hospital centers: the ATA-AF study. *Int J Cardiol* 2013;167:2895-903.
- Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, et al.; BLITZ-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study. *Europace* 2019;21:230-8.
- De Caterina R, Kelly P, Monteiro P, et al.; ETNA-AF-Europe Investigators. Design and rationale of the Edoxaban Treatment in routine clinical practice for patients with Atrial Fibrillation in Europe (ETNA-AF-Europe) study. *J Cardiovasc Med* 2019;20:97-104.
- Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003432.
- Bertozzo G, Zoppellaro G, Granziera S, et al. Reasons for and consequences of vitamin K antagonist discontinuation in very elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2016;14:2124-31.
- Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al.; EORP-AF Pilot General Registry Investigators. Changes to oral anticoagulant therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial fibrillation: final report of the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Int J Cardiol* 2018;271:68-74.
- Boriani G, Biffi M, Diemberger I, Zaccchi M, Martignani C. The challenge of preventing stroke in elderly patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:31-3.
- Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Sci Rep* 2016;6:30271.
- Diemberger I, Fantecchi E, Reggiani

ML, et al. Atrial fibrillation and prediction of mortality by conventional clinical score systems according to the setting of care. *Int J Cardiol* 2018;261:73-7.

**25.** Boriani G, Biffi M, Diemberger I, Martignani C, Branzi A. Rate control in atrial fibrillation: choice of treatment and assessment of efficacy. *Drugs* 2003;63:1489-509.

**26.** Diemberger I, Genovesi S, Massaro G, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of electrical cardioversion and catheter ablation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Curr Pharm Des* 2018;24:2794-801.

**27.** Fumagalli S, Potpara TS, Bjerregaard Larsen T, et al. Frailty syndrome: an emerging clinical problem in the everyday man-

agement of clinical arrhythmias. The results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2017;19:1896-902.

**28.** Walker DM, Gale CP, Lip G, et al. Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: a position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:176-93.